

2. Teil - 1. 10. 11412 11412



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 399 549 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

Anmeldenummer: **90109963.0**

Int. Cl.³ **A61M 1/14, A61M 1/28**

Anmeldetag: **25.05.90**

Priorität: **26.05.89 DE 3917251**

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.11.90 Patentblatt 90/48

Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE ES FR GB IT LI NL SE

Anmelder: **Fresenius AG**
Gluckensteinweg 5
D-6380 Bad Homburg v.d.H.(DE)

Erfinder: **Reinhardt, Bertold, Dr.**
Stettiner Strasse 25
D-6370 Oberursel(DE)
Erfinder: **Bartz, Volker, Dip.-Betriebswirt**
Goethestrasse 44
D-6307 Linden(DE)

Vertreter: **Dr. Fuchs, Dr. Luderschmidt**
Dipl.-Phys. Seids, Dr. Mehler Patentanwälte
Abraham-Lincoln-Strasse 7
D-6200 Wiesbaden(DE)

Natriumbicarbonat enthaltende Lösung und CAPD-Zweikammerbeutelssystem.

Es wird eine neue Bicarbonatlösung für die Herstellung von Dialysierflüssigkeiten für die Blutreinigung, insbesondere CAPD, beschrieben, deren pH-Wert durch Zugabe von physiologisch verträglicher Säure unter 7.6 gesenkt ist. Bei einem Vermischen dieser Bicarbonatlösung mit einer Calciumionen enthaltenden Säurelösung fällt auch bei höheren Bicarbonatkonzentrationen kein Calciumcarbonat aus.

See English translation

EP 0 399 549 A1

durchführen. Dennoch kann eine Calciumcarbonatausfällung nach dem Mischen oder während der Behandlung im Peritonealraum nicht ausgeschlossen werden, da unmittelbar nach dem Vermischen in relativ kurzer Zeit (höchstens zwei Stunden) Calciumcarbonat ausfällt, was bei der Durchführung der Peritonealdialyse nicht akzeptiert werden kann.

- 5 Zur Vermeidung der Calciumcarbonatausfällung verwendeten die Autoren daher verdünnte Lösungen von Natriumbicarbonat, d.h. einem Bicarbonatgehalt unter 30 mmol/l und einer Calciumkonzentration von 1,5 mmol/l in der fertigen Flüssigkeit. Abgesehen davon, daß hierdurch die Ausfällungsgefahr immer noch nicht beseitigt war, reichten diese Bicarbonatkonzentrationen nicht aus, um die Acidose der Patienten ausreichend zu korrigieren. So stiegen die Bicarbonatplasmaspiegel der Patienten nicht über 22 mmol/l an
10 und lagen meist deutlich darunter, wobei auf einen normalen Bicarbonatplasmaspiegel von etwa 25 mmol/l bezogen wurde.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Bicarbonatlösung zur Herstellung einer bicarbonathaltigen Dialysierflüssigkeit zur Verfügung zu stellen, bei der nicht die Gefahr besteht, daß beim Mischen oder innerhalb der Dialysebehandlungsdauer Calciumcarbonat ausfällt.

- 15 Die Lösung der Aufgabe erfolgt dadurch, daß die Natriumbicarbonatlösung so viel zugesetzte physiologisch verträgliche Säure aufweist, daß der pH-Wert des Konzentrats unter 7,6 bei Raumtemperatur liegt.

Vorzugsweise stellt man den pH-Wert der Natriumbicarbonatlösung mit der Säure auf einen pH-Wert von 7,2 - 7,4, insbesondere etwa 7,3 - 7,35 bei Raumtemperatur ein.

- Die Einstellung des pH-Werts auf 7,4 hat den Vorteil, daß der Carbonatgehalt in dieser Lösung etwa
20 tausendmal niedriger ist als in Bicarbonatlösungen mit einem pH-Wert um 8. Letztere Lösungen werden nach dem Stand der Technik mit einem solchen pH-Wert und darüber (bis 8,8) in den Handel gebracht, so daß die Bildung von Mikrokristallen bzw. Präkeimen von Calciumcarbonat in den bekannten Lösungen begünstigt wird. Es kam daher bei den bekannten Lösungen zu einer Ausfällung von Calciumcarbonat, selbst wenn zu den von Feriani et al vorgeschlagenen Bicarbonatkonzentrationen unter 30 mmol/l in der
25 fertigen Dialysierflüssigkeit weiteres Bicarbonat zugeführt wurde, um die Bicarbonatkonzentration über 32 mmol/l anzuheben.

- Erfindungsgemäß wurde zusätzlich festgestellt, daß es beim Mischen der bekannten Konzentrate zu lokalen Überschreitungen des Löslichkeitsprodukts von Calciumcarbonat für solche übersättigten Lösungen kommt, vor allem, wenn beim Durchmischen das Calcium im alkalischen Bereich mit dem dort vorhandenen
30 Carbonat zusammentrifft, obwohl das Säurekonzentrat, also die Calcium enthaltende Elektrolytlösung, in der Regel so angesäuert ist, daß das Gemisch aus Elektrolytlösung und Bicarbonatlösung nach dem Vermischen einen pH-Wert im physiologischen Bereich von 7,2 - 7,4 erreicht. Bei dieser Vorgehensweise hat es die Fachwelt unberücksichtigt gelassen, daß es bei der Mischung der beiden Lösungen zu kurzfristigen signifikanten Überschreitungen des Löslichkeitsproduktes von Calciumcarbonat im alkalischen Bereich
35 kommt. Diese kurze Zeit ist jedoch ausreichend für die Bildung von üblicherweise mit dem Auge noch nicht erkennbaren Calciumcarbonatkeimen, die je nach den physikalischen Umständen zu einer verzögerten Calciumcarbonatausfällung führen. Insofern ist also die bekannte Lösung als metastabil zu betrachten, selbst wenn sie unmittelbar nach dem Vermischen noch klar erscheint, d.h. die Stabilität einer solchen Lösung ist hinsichtlich des Nichtauftretens einer Calciumcarbonatausfällung erheblich vermindert. Dies läßt
40 sich bereits nach wenigen Minuten, manchmal auch nach einigen Stunden, feststellen, wenn es zu der gefürchteten Calciumcarbonatausfällung kommt. Dabei sind Zeitpunkt und Ausmaß der Ausfällung abhängig von der Konzentration beider Komponenten (Calcium und Carbonat), dem "lokalen" pH-Wert, der Ionenstärke der Lösung sowie der Temperatur und dem Druck.

- Aufgrund des eingestellten pH-Wertes bei der erfindungsgemäßen Lösung kommt es jedoch nicht zum
45 Überschreiten des Löslichkeitsprodukts bei der Vermischung der beiden Konzentrate und somit nicht zu einer Calciumcarbonatausfällung, sofern das zwangsläufig aus physikalisch-chemischen Gründen vorliegende CO_2 in der Lösung gehalten wird. Nur wenn man die Lösung offen stehen läßt, d.h. das CO_2 entweichen kann, kommt es durch die hierdurch zwangsläufige Erhöhung des pH-Wertes auf 8 und darüber, wiederum zu einem Überschreiten des Löslichkeitsproduktes nach Stunden und damit zu einer beginnenden Ausfällung von Calciumcarbonat. Dies hat jedoch für die Dialyse, insbesondere die Peritonealdialyse, keine
50 Bedeutung, da bei der Hämodialyse die Dialysierflüssigkeit längst den Dialysefilter durchlaufen hat und bei der Peritonealdialyse längst sich das physiologische Gleichgewicht innerhalb des Peritonealraums eingestellt hat.

- Es muß jedoch festgestellt werden, daß es sich bei den hier beschriebenen Lösungen um hochkonzentrierte
55 Lösungen handelt, deren chemisches Verhalten, insbesondere das Ausfällungsverhalten, nicht vorausgesagt werden kann. Insofern sind die vorstehenden Erläuterungen im Lichte der Erfindung zu sehen, die darin besteht, daß der pH-Wert der Bicarbonatlösung zunächst unter 7,6 abgesenkt wird, und die so eingestellte Konzentratlösung anschließend mit der sauren, Calciumionen enthaltenden Lösung vermischt

Die erhaltene Lösung weist dann 134 mmol/l Natriumion n, 1,8 mmol/l Calciumionen, 0,5 mmol/l Magnesiumionen sowie ca. 34 mmol/l Natriumhydrogencarbonat (R st CO_2 und Carbonat-Ionen) sowie Rest Chlorid n n auf.

Im Bedarfsfall kann natürlich die Hydrogencarbonatkonzentration in der endgültigen Dialysierflüssigkeit entsprechend den Bedürfnissen der Patienten gewählt werden, was eine weitere unabhängige bevorzugte Ausführungsform der Erfindung ist. So lassen sich aus den Blutwerten eines urämischen Patienten das Gesamt- CO_2 , also tCO_2 , der Bicarbonatgehalt des Blutes und daraus der Gesamt-Bicarbonatgehalt des Patienten ermitteln und berechnen. Hieraus kann die dem Patienten bei einer Behandlung zur Verfügung zu stellende Hydrogencarbonat-Menge individuell errechnet und durch eine entsprechende Wahl einer bestimmten Lösung zur Verfügung gestellt werden. Insofern ist es mit dem Einsatz einer erfindungsgemäßen Lösung möglich, Patienten von ihrer Acidose dadurch zu befreien, daß der Bicarbonat-Pool während einer Dialysebehandlung stets aufgefüllt wird, so daß sich keinerlei Acidose-Zustände mehr ausbilden können.

Darüber hinaus hat die Einführung einer Bicarbonatdialysierflüssigkeit mit physiologischem pH-Wert in den Peritonealraum den Vorteil, daß nicht die natürliche Immunabwehr im Peritonealraum beseitigt wird, sondern sich vielmehr entfalten kann. Neuere Erkenntnisse haben nämlich gezeigt, daß die derzeit üblichen CAPD-Dialysierflüssigkeiten mit einem pH-Wert von 5,1 - 5,4 praktisch die gesamte Immunabwehr von Makrophagen im Peritonealraum lahmlegen, somit also stets die Gefahr einer Entstehung einer Peritonitis durch Einschleppen von Keimen entsteht. Dies kann durch die Zurverfügungstellung einer Dialysierflüssigkeit mit physiologischem pH wirksam verhindert werden.

Wie bereits festgestellt, können Dialysierflüssigkeiten unterschiedlichen Bicarbonatgehalts aus entsprechend formulierten Lösungen hergestellt werden, wobei üblicherweise von einem Bicarbonatgehalt von wenigstens 20 mmol/l ausgegangen wird. Vorzugsweise sollte der Bicarbonatgehalt in der fertigen Flüssigkeit zwischen 25 und 40 mmol/l liegen. Es versteht sich von selbst, daß die tatsächlich eingewogene Bicarbonat-Menge etwas höher liegt, da - wie vorstehend festgestellt - das Bicarbonat mit CO_2 im Gleichgewicht liegt und sich bei einer Erniedrigung des pH-Werts von ursprünglich ca. 8 - 8,8 auf 7,3 - 7,4 CO_2 aus Hydrogencarbonat bildet. Diese CO_2 -Menge hängt natürlich ab vom pH-Wert und liegt üblicherweise bei 5 - 10 % des ursprünglich eingewogenen Hydrogencarbonats, so daß die einzuwiegende Hydrogencarbonatmenge entsprechend zu korrigieren ist.

Anstelle von zwei Lösungen (A) und (B) können natürlich auch drei Lösungen in Form der sauren Lösung (A) und einer Natriumcarbonat- (B1) und einer Säurelösung (B2) eingesetzt werden. Dabei werden die beiden Lösungen (B1) und (B2) zuerst gemischt, wobei (B2) einen derartigen Säuregrad aufweist, daß die endgültige Lösung einen pH-Wert von höchstens 7,6 besitzt, wie dies vorstehend erläutert ist. Diese Hydrogencarbonatlösung entspricht dann dem vorstehend beschriebenen Konzentrat (B), das sich anschließend mit dem Konzentrat (A) vermischen läßt.

Fertige Dialysierflüssigkeiten können folgende Zusammensetzung in mval/l aufweisen:

Ca^{2+} = 0,5 - 5 bevorzugt 1 - 2
 Mg^{2+} = 0 - 3 bevorzugt 0,5 - 1,5
 Cl^- = 90,5 - 121 bevorzugt 105 - 115
 Na^+ = 128 - 145 bevorzugt 135 - 140
 K^+ = 0 - 4 bevorzugt 1 - 3
 HCO_3^- = 25 - 40 bevorzugt 28 - 35

Wie festgestellt, wird durch die Säure aus dem Hydrogencarbonat ca. 2 - 5 mmol/l CO_2 freigesetzt, das in dem Gemisch physikalisch gelöst ist und mit gasförmigem CO_2 im Gleichgewicht steht. Insofern kann die fertige Lösung einen Partialdruck pCO_2 von etwa 50 - 90 mm-Hg aufweisen.

Insgesamt ist festzustellen, daß die fertige Dialysierflüssigkeit im wesentlichen einen physiologischen Elektrolytgehalt aufweisen soll, der von Fall zu Fall patientenspezifisch angepaßt sein kann. Es bestehen daher innerhalb dieses physiologischen Bereichs bestimmte Formulierungsmöglichkeiten.

Für den Fall, daß die bicarbonathaltige Lösung osmotische Eigenschaften aufweisen soll, was bei dem Einsatz für die CAPD notwendig ist, weist sie ein osmotisch wirksames Agens in entsprechenden Mengen auf. Hierzu wird derzeit insbesondere Glucose eingesetzt. Im vorliegenden Fall enthält die saure Lösung ca. 26 - 90 g Glucose/l, was bei der 1:1-Verdünnung zu einer Osmolarität der Lösung von etwa 350 - 550 mosm/l führt. Vorteilhafterweise hält man den pH-Wert des Säurekonzentrats, das auch die Glucose enthält, bei 5,5 - 6,2. Hierdurch wird beim Sterilisieren bei erhöhten Temperaturen (121 °C) gewährleistet, daß eine Karamelisierung der Glucose vermieden wird. Dieser geringe Säuregrad der Säurelösung verändert im übrigen kaum den pH-Wert der Mischung gegenüber dem pH-Wert des basischen Konzentrats (B), da die Pufferkapazität des Natriumbicarbonat-Puffers eine derartige geringe Menge an Protonen ohne weiteres wegpuffert.

Wie bereits vorstehend erwähnt, sind in den beiden Lösungen (A) und (B) nur solche Ionen getrennt zu

Natriumbicarbonatkonzentrat soviel zugesetzt physiologisch verträgliche Säure aufweist, daß der pH-Wert unterhalb 7,6 liegt.

2. Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert im physiologischen Bereich von 7,2 - 7,4 liegt.

5 3. Lösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es soviel Natriumbicarbonat aufweist, daß der Hydrogencarbonatgehalt der fertigen Dialysierflüssigkeit wenigstens 20 mmol/l beträgt.

4. Lösung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Hydrogencarbonatgehalt so groß ist, daß die fertige Dialysierflüssigkeit 25 - 40 mmol/l Bicarbonationen aufweist.

10 5. Lösung nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert durch eine physiologisch verträgliche Säure, insbesondere HCl eingestellt worden ist.

6. Dialysierflüssigkeit für die Blutreinigung, herstellbar durch Mischen

a) der Bicarbonatlösung gemäß Anspruch 1-5 und

15 b) einer solche Mengen an Calciumionen und Natriumchlorid enthaltenden Säurelösung, daß nach dem Mischen der beiden Lösungen eine Dialysierflüssigkeit erhalten wird, die physiologische Mengen an Natrium- und Calciumionen sowie wenigstens 20 mmol/l Bicarbonationen enthält.

7. Geschlossenes Zweikammersystem zur Herstellung einer für die CAPD eingesetzten Dialysierflüssigkeit, die physiologisch verträgliche Menge an Natrium-, Calcium-, Chlorid- und Bicarbonationen sowie eines osmotisch wirksamen Agens aufweist, wobei die eine Kammer eine saure konzentrierte, wenigstens Calciumionen enthaltende Lösung und die andere Kammer eine basische, wenigstens Bicarbonationen aufweisende zweite konzentrierte Lösung aufweist und beide Lösungen nach Beseitigung der Kammertrennmittel miteinander unter Bildung der Dialysierflüssigkeit vermischbar sind, dadurch gekennzeichnet, daß der basischen Lösung soviel physiologisch verträgliche Säure zugesetzt ist, daß der pH-Wert unterhalb 7,6 liegt.

25 8. Zweikammersystem nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die beiden Lösungen in einem Mischungsverhältnis von 3:1 bis 1:3, insbesondere etwa 1:1, vorliegen.

30

35

40

45

50

55

EP 90109963.0

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (in C1)
D, A	<u>EP - A1 - 0 086 553</u> (VELTMAN) * Gesamt; siehe besonders Seite 1, Zeile 1 - Seite 2, Zeile 30; Seite 5, Zeile 31 - Seite 7, Zeile 5 * --	1, 6	A 61 M 1/14 A 61 M 1/28
D, A	<u>EP - A1 - 0 022 922</u> (GAMBRO DIALYSATOREN GMBH & CO. KG.) * Gesamt; siehe besonders Seite 1, Zeile 17 - Seite 3, Zeile 31 * --	1, 6	
D, A	<u>EP - A2 - 0 161 471</u> (FRESENIUS AG) * Gesamt; siehe besonders Anspruch 1 * --	7	
A	<u>EP - A2 - 0 277 868</u> (PIERRE FABRE MEDICAMENT) * Gesamt; siehe besonders Seite 2, Zeilen 3-43; Seite 3, Zeilen 19-23 * ----		RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (in C1) A 61 J 1/00 A 61 M 1/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 08-08-1990	Prüfer VELINSKY-HUB
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : Älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein- stimmendes Dokument			

TRANSLATION

European patent appln 90109963.0 Publn No. 0 399 549 A1
Filed May 25, 1990

Priority ~~May 26~~, 1989 DE 3917251

Pbln date of appln Nov. 28, 1990 Patentblatt 90/48

Treaty states mentioned: Belgium, Switzerland, W. Germany,
Spain, France, Great Britain, Italy,
Liechtenstein, Netherlands, Sweden

Applicant: Fresenius AG

Inventors: Der. Bertold Reinhardt, Volker Bartz (W. Germany)

Sodium bicarbonate-containing solution and
CAPD two-chamber bag system.

A new bicarbonate solution is described for the production of dialyzing fluids for blood purification, especially CAPD, whose pH value is lowered by addition of physiologically compatible acid below 7.6. In a mixing of this bicarbonate solution with a calcium-ion-containing acid solution, even at relatively high bicarbonate concentrations, no calcium carbonate is precipitated.

The invention relates to a sodium bicarbonate-containing solution for the production of a dialyzing fluid for blood purification and a CAPD two-chamber bag system.

Besides the removal of metabolism products, one of the most important problems of every kidney replacement therapy, such as hemodialysis, hemofiltration, hemodiafiltration, CAVH, CAVHD and peritoneal dialysis (CAPD), lies in the correction of metabolic acidosis. For this reason the dialyzing fluids used in each of these processes contain a buffer.

In hemodialysis as well as in CAPD first of all bicarbonate in the form of sodium bicarbonate was used as buffer, but after first trials replaced by other buffers, such as lactate (ordinarily in CAPD) or acetate (ordinarily in hemodialysis). Besides the stability at that time not yet technically controllable of the dialyzing fluids, especially the precipitation of calcium carbonate in these solutions was the reason for the change of the buffer substances. Since for the therapy of uremic patients there are needed calcium concentrations of about 2 mmol/ltr and bicarbonate concentrations up to 42 mmol/ltr there occurs, favored by the type of use or of the application of these solutions, an exceeding of the solubility product of calcium and carbonate and consequently the precipitation of calcium carbonate in the solution. The problem of the calcium carbonate precipitation in CAPD solutions is aggravated by the fact that for reasons of sterility they must be autoclaved at about 120°C.

In hemodialysis and the processes related to it, therefore, already for some years bicarbonate as buffer-containing dialysis fluids, are being produced in the manner that, on the one hand, a basic bicarbonate concentrate and, on the other hand, an acid electrolyte concentrate containing calcium ions are held in separate containers. These containers are connected to the dialysis machine which only immediately before use admixes the two concentrates together with water to the final dialyzing fluid. Even with

this type of preparation and the immediate use there still occurs a calcium carbonate precipitation in the dialysis machines, which can absolutely lead to disturbances of the dialysis operation. Consequently, for the avoidance of long-time complications all the tube lines of the dialysis machine are rinsed at regular intervals with acid, such as acetic acid or other diluted acids, to receive calcium carbonate.

From the state of the art a number of patents are known which concern themselves with the production of bicarbonate-containing dialyzing fluids for blood purification. In all the publications there has been proposed in each case the use of an acid concentrate and of a basic bicarbonate solution, in which the pH values of both concentrates are necessarily yielded by the pH values of the dissociable salts used (calcium chloride, sodium bicarbonate or sodium carbonate). There, additional acid can be added to the acid concentrate to raise the degree of acidity, i e. to lower the measured pH value, in order after mixing with the basic concentrate to obtain the physiological pH value of about 7.3.

Apparatuses for the production of a bicarbonate-containing dialyzing fluid, concentrates and the dialyzing fluids themselves are described, for example, in DE-OS 31 46 425, EP-OS 022 922 and EP-OS 086 663 as well as the patents cited in the last-mentioned publication. All the patents have in common the

feature that they do not propose any kind of correction of the pH value for the bicarbonate-containing concentrate in order hereby to restrict or even to eliminate the calcium carbonate precipitation after the mixing with the calcium-containing concentrate. This is in so far explainable as through addition of acid, as is well known, the bicarbonate- CO_2 equilibrium is shifted to the side of the CO_2 , i.e. gaseous CO_2 is liberated. This makes necessary special measures for the stabilization of the contents, since otherwise CO_2 escapes and hereby the pH value is again raised, i.e. shifted into the basic range.

*See
Veel*

Thus far, for chemical reasons the solution already containing calcium ions was further acidified with acid, in order to obtain the desired dialyzing fluid composition after the mixing with the bicarbonate concentrate.

*me
but
no
...*

Similarly as in the hemodialysis, according to a proposal of Feriani and La Greca in the CAPD for the reintroduction of the bicarbonate, instead of the less physiological lactate as buffer the bicarbonate solution was separated from the calcium-containing electrolyte solution in a two-chamber bag, which is described in EP-OS 161 471. Further publications of these authors are found in Int.J.Art.-Organs (1985), pp. 57-58 and in the monograph "PERITONEAL DIALYSIS" proc.2nd Int. Course (1986), pp. 143-148.

With the arrangement described in these publications, in which the two concentrates are held in two chambers connectable with one another, it is possible without difficulties to carry out an autoclaving. Nevertheless, a calcium carbonate precipitation after the mixing or during the treatment in the peritoneal space cannot be excluded, since immediately after the mixing calcium carbonate is precipitated in relatively short times (at most two hours), which situation cannot be accepted in the execution of the peritoneal dialysis.

For the avoidance of calcium carbonate precipitation the others, therefore, used diluted solutions of sodium bicarbonate, i.e. of a bicarbonate content below 30 mmol/ltr and a calcium concentration of 1.5 mmol/ltr in the finished fluid. Aside from the fact that the danger of precipitation was still not obviated by this, these bicarbonate concentrations did not suffice adequately to correct the (sic) acidosis of the patients. Thus, the bicarbonate plasma levels of the patients did not rise above 22 mmol/ltr and mostly lay clearly below this, in which context reference was made to a normal bicarbonate plasma level of about 25 mmol/ltr.

Underlying the invention, therefore, is the problem of making available a bicarbonate solution for the production of a bicarbonate-containing dialyzing fluid, with which there is not present the danger that calcium carbonate will be precipitated in the mixing or within the duration of the dialysis treatment.

The solution of the problem occurs by the means that the sodium bicarbonate solution has such an amount of added physiologically compatible acid that the pH value of the concentrate lies below 7.6 at room temperature.

Preferably the pH value of the sodium bicarbonate solution is set with the acid on a pH value of 7.2-7.4, in particular about 7.3-7.35 at room temperature.

The adjustment of the pH value to 7.4 has the advantage that the carbonate content in this solution is about a thousand times lower than in bicarbonate solutions with a pH value about 8. The latter solutions are placed on the market according to the state of the art with such a pH value and boave (up to 8.8), so that the formation of microcrystals or pregerms of calcium carbonate is favored in the known solution. With the known solutions, therefore, there occurred a precipitation of calcium carbonate, even when further bicarbonate was added to the bicarbonate concentrations proposed by Feriani et al. below 30 mmol/ltr in the finished dialyzing fluid in order to raise the bicarbonate concentration above 32 mmol/ltr.

According to the invention it was additionally ascertained that in the mixing of the known concentrates there occur local exceedings of the solubility product of calcium carbonate for such supersaturated solution, especially if in the thorough mixing the calcium in the alkaline range encounters the carbonate present there, although the acid concentrate, therefore the calcium-containing electrolyte solution is, as a rule acidified so that the mixture of electrolyte solution and bicarbonate solution reaches, after the mixing, a pH value in the physiological range of 7.2-7.4. In this procedure

BEST AVAILABLE COPY

- 7 -

the specialized world has left out of consideration the fact that in the mixing of the two solutions there occur brief significant oversteppings of the solubility product of calcium carbonate in the alkaline range. This short time, however, is sufficient for the formation of calcium carbonate germs, ordinarily not recognizable to the time, which, depending on the physical circumstances, lead to a delayed calcium carbonate precipitation; to this extent, therefore, the known solution is to be regarded as metastable, even if it still appears to be clear after the mixing, i.e. the stability of such a solution is considerably reduced in respect to the nonappearance of a calcium carbonate precipitation. This can be ascertained already after a few minutes, in many a case also after several hours, when the feared calcium carbonate precipitation occurs. There, time point and extent of the precipitation are dependent on the concentration of the two components (calcium and carbonate), the "local" pH value, the ionic strength of the solution as well as the temperature and the pressure.

By reason of the adjusted pH value in the solution according to the invention, there does not occur an exceeding of the solubility product in the mixing of the two concentrates and, accordingly there does not occur a calcium carbonate precipitation, inso far as the CO_2 necessarily present for physical-chemical reasons is held in the solution. Only if the solution is allowed to stand open, i.e. the CO_2 can escape, does there occur the hereby necessary rise of the pH value to 8 and above, again

an exceeding of the solubility product after hours and therewith to a commencing precipitation of calcium carbonate. This, however, has no significance for the dialysis, especially the peritoneal dialysis, since in the hemodialysis the dialyzing fluid has long ago passed through the dialysis filter and in the case of peritoneal dialysis the physiological equilibrium has long been established within the peritoneal space.

It must be stated, however, that with the solutions described here it is a matter of highly concentrated solutions, whose chemical behavior, especially the precipitation behavior, cannot be predicted. To this extent the above explanations are to be seen in the light of the invention, which consists in that the pH value of the bicarbonate solution is first lowered below 7.6 and the concentration solution thus adjusted is thereupon mixed with the acid solution containing calcium ions.

As has been ascertained, in the mixing with the solution according to the invention there is avoided a microcrystallization or the formation of pregerms of calcium carbonate. In supersaturated solutions thus produced the setting-in of the equilibrium between calcium and the reaction partners coming in question for a complex formation, as well as the complexes formed between the two partners is considerably delayed with respect to ideal solutions. Insofar as is apparent, even with an exceeding of the solubility product, it is only after hours that a calcium carbonate precipitation occurs; to this extend solutions prepared according to the process of the invention

are rather stable still up to bicarbonate concentration of about 60 mmol/ltr and up to calcium concentrations of about 5 mmol/ltr.

The stability necessary for the use of such solutions in the CAPD of 12 hours (dwell time over night) is exceeded by twofold at the bicarbonate concentration for the compensation of acidosis. First examinations on animal and man have proved this.

The solutions of the invention, therefore the acid solution (A) and the basic bicarbonate solution (B) can be prepared in the usual manner, therefore according to the state of the art, as it is described in the introduction. What is inventive there is that the bicarbonate solution is adjusted by addition of physiologically compatible acid to a pH value of at most 7.6.

Usable acids are, for example, hydrochloric acid or organic metabolizable acids, such as acetic acid or lactic acid, in which connection it is to be stated, to be sure, that the last-mentioned acids are less preferred, since the specialized world wants to get away from the acetate/lactate solution. Moreover, ~~of course, there can also be added the "anhydride" of the carbon~~ dioxide, therefore CO_2 , can be added to such an extent that the pH value of the dialyzing fluid is lowered below 7.6. From this it is already evident that the finished concentrate must be protected by a suitable choice of containers from the possibility that CO_2 present in free gas bubbles or dissolved form will be dissolved out of the concentrate and the

pH value will rise again.

A usable aqueous sodium carbonate solution that can be mixed with an acid solution containing calcium carbonate can present the following composition:

72 mmol/ltr NaHCO_3 , in which the pH value is adjusted with the aid of HCl to 7.36-7.4 at room temperature (25°C).

This solution can be sterilized in the usual manner, for example by autoclaving at 121°C or else by sterilization by a sterile filter (mean pore size 0.2 μm), with which the filtration pressure must not be ...* 1 bar.

This basic solution (B) can be mixed with an acid aqueous concentrate (A) in the ratio of 1:1, which has the following composition

196 mmol/ltr NaCl

3.6 mmol/ltr NaCl_2

1 mmol/ltr MgCl_2 .

This solution (A) is sterilized in the same manner as can be mixed then, if need be, with the concentrate (B) under sterile conditions, for example with the aid of the double-chamber bag which is described in EP-OS 161 471, to the content of which reference is made in the grounds of disclosure.

* Omission. Supply, perhaps, ~~3~~ TRANS.

As material for such plastic bags there are used the usual polymer laminates. With plastic materials, however, their gas permeabilities are to be heeded. In particular, the closed bag must not lose more than 5% of the original CO_2 content from the bicarbonate-containing range during a storage of about half a year--i.e. the bag must be substantially impermeable for gases, especially CO_2 . For these purposes, therefore, such a laminate presents a gas-blocking layer, in particular an aluminum layer. These requirements can also be expressed by parameter values. Thus, such bag materials should have a water-vapor permeability of less than $1 \text{ gm}^2 \cdot \text{day}/\text{bar}$ at 20°C measured according to DIN 53122 and a CO_2 -permeability of less than $1 \text{ cm}^3 \cdot 100 \text{ } \mu\text{m}^2/\text{day}/\text{bar}$ at 20°C measured according to DIN 53380. In any case, the pH value of the solution should fluctuate within a band width of at most 0.15 units between the initial and final values.

On the other hand, there can also be used vessels separate from one another (bags, bottles), which thus have several chambers. These vessels are joined for the mixing of the respective solutions by a suitable connecting system (tube system).

Further, the respective solutions are mixed with one another preferably in a ratio of about 3:1 to 1:3, in particular 1:1.

The amounts of the electrolytes or of the osmotic agent are to be preselected in correspondence to the chosen ratio of dilution and the final concentrations to be set in.

On the other hand, such solutions can, of course, be mixed directly in the dialyzing machine for the production of a dialyzing fluid for hemodialysis.

The solution obtained then presents 134 mmol/ltr sodium ions, 1.8 mmol/ltr calcium ions, 0.5 mmol/ltr magnesium ions as well as ca. 34 mmol/ltr sodium hydrogen carbonate (residue CO_2 and carbonate ions) as well as a residue of chloride ions.

If need be, of course, the hydrogen carbonate concentration in the final dialyzing fluid can be chosen in correspondance to the needs of the patients, which is a further independent preferred form of execution of the invention. Thus, from the blood values of a uremic patient there can be determined and calculated the total CO_2 , therefore tCO_2 , the bicarbonate content of the blood and from these the total bicarbonate content of the patient. From this there can be calculated individually the amount of hydrogen carbonate to be made available to the patient in a treatment, and by a corresponding choice of a certain solution this can be made available to him. Thus far it is possible with the use of a solution according to the invention

to free patients from their acidoses by the means that the bicarbonate pool is constantly filled during a dialysis treatment, so that no acidoses states of any kind can any longer develop.

Moreover, the introduction of a bicarbonate dialyzing fluid with physiological pH value into the peritoneal space has the advantage that the natural immuno-defense in the peritoneal space is not obviated, but rather can develop. More recent insights have shown, namely, that the CAPD dialyzing fluids usual at present with a pH value of 5.1 - 5.4 paralyze virtually the entire immuno-defense of macrophages in the peritoneal space, so that, therefore, there always arises the danger of the arising of a peritonitis by dragging-in of germs. This can be efficiently prevented by the making available of a dialyzing fluid with physiological pH.

As already stated, dialyzing fluids of differing bicarbonate content can be produced from correspondingly formulated solutions, in which ordinarily one proceeds from a bicarbonate content of at least 20 mmol/ltr. Preferably the bicarbonate content in the finished fluid should lie between 25 and 40 mmol/ltr. It is obvious that the actually weighed-in bicarbonate amount lies somewhat higher, since--as stated above--the bicarbonate lies in equilibrium with CO_2 and with a lowering of the pH value from originally ca. 8-8.8 to 7.3-7.4 CO_2 is formed from hydrogen carbonate. This amount of CO_2 depends, of course, on the pH value and lies ordinarily at 5 - 10% of the originally weighed-in hydrogen carbonate, so that the amount of hydrogen carbonate to be weighed in is to be corrected correspondingly.

Instead of two solutions (A) and (B) there can, of course, also be used three solutions in the form of the acid solution (A) and of a sodium carbonate (B1) and of an acid solution (B2). There the two solutions (B1 and (2) are first mixed, (B2) presenting such a degree of acidity that the final solution has a pH value of at most 7.6, as this is explained above. This hydrogen carbonate solution corresponds then to the above-described concentrate (B), which can thereupon be mixed with the concentrate (A).

Finished dialyzing fluids can present the following composition in mval/ltr:

Ca^{2+} * = 0.5-5, preferably 1 - 2
 Mg^{2+} ... = - = 3, preferably 0.5 - 1.5
 Cl^- = 90.5 - 121, preferably 105 - 115
 Na^+ = 128 - 145, preferably 135 - 140
 K^+ = 0 - 4, preferably 1 - 3
 HCO_3^- = 25 - 40, preferably 28 - 35.

As stated, by the acid there is liberated from the hydrogen carbonate ca. 2 - 5 mmol/ltr CO_2 , which is physically dissolved in the mixture and stands in equilibrium with gaseous

* Copy here is partly illegible. TRANS.

CO₂. Thus far the finished solution can present a partial pressure pCO₂ of about 50-90 mm/Hg.

Altogether it is to be stated that the finished dialyzing fluid should present essentially a physiological electrolyte content which can be adapted from case to case specifically to the patient. Within this physiological range, therefore, there are certain possibilities of formulation.

For the case in which the bicarbonate-containing solution is to present osmotic properties, which is necessary in the case of use for the CAPD, it has an osmotically active agent in corresponding amounts. For this at present glucose is used especially. In the present case the acid solution contains ca. 26-90 g glucose/ltr, which, with the 1:1 dilution, leads to an osmolarity of the solution of about 350 mosm/ltr. Advantageously the pH value of the acid concentrate which also contains the glucose is held at 5.5-6.2. Herewith, with sterilizing at raised temperatures (121°C) it is ensured that a caramelization of the glucose is avoided. This low degree of acidity of the acid solution, furthermore, hardly changes the pH value of the mixture with respect to the pH value of the basic concentrate (B), since the buffer capacity of the sodium carbonate buffer directly buffers out such a small amount of protons.

As already mentioned above, in the two solutions (A) and (B) only such ions are to be kept separate as can be precipitated with one another with formation of difficultly soluble carbonates.

Otherwise other viewpoints (for example the degree of acidity for the caramelizing of the glucose) determine in which of the solutions the other components, such as potassium chloride, sodium chloride and the like, are applied.

The example explains the invention.

Example

Solution (B)

76 mmol/ltr sodium hydrogen carbonate are weighed into 1 liter of water. The solution obtained is then adjusted with 1 n HCl to a pH value of 7.35-7.4. There the entire solution is filtered free of pyrogen and then sterilized at 121°C, in which process--as usual--the overpressures or partial pressures arising in the closed vessel are compensated.

Solution (A)

198 mmol/ltr NaCl

3.0 mmol $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$,

1 mmol/ltr $\text{MgCl}_2 \times 6 \text{H}_2\text{O}$ are weighed in, in which operation this mixture is filled with water to a volume of 1 liter. The pH value is adjusted with 1 n HCl to a value of 5.5 (a few drops).

The solution thus prepared is likewise filtered free of pyrogen and then heat-sterilized like solution (B).

Advantageously both concentrates are filled before the sterilizing into a 2-chamber bag, the chambers of which can be brought into fluid connection with one another by a connecting arrangement that can be broken open.

There the solution (B) is placed in the chamber that communicates with the outflow opening. In order to mix the two concentrates, the break-open connecting arrangement is then broken open, the solution (A) being transferred by pressure on the bag into the bicarbonate solution (B). The thorough mixing of the two solutions is accomplished by pumping the finished mixtures alternately from the one chamber into the other chamber and back.

The bicarbonate solution is then usable for CAPD and has the following composition:

Sodium	136 mmol/ltr	
Calcium		1.5 mmol/ltr
Magnesium		0.5 mmol/ltr
Glucose		0.83 mmol/ltr
Hydrogen carbonate	38 mmol/ltr	
Chloride	102 mmol/ltr	
pH value		7.3

This solution, after standing for 6 hours shows no clouding by precipitation of calcium carbonate and can be used in the usual manner for CAPD.

CLAIMS

1. Sodium bicarbonate-containing solution for the production of a dialyzing fluid for blood purification by mixing with a calcium ion-containing second concentrate, characterized in that the sodium bicarbonate concentrate contains an amount of added physiologically compatible acid^{such} that the pH value lies below 7.6.
 2. Solution according to claim 1, characterized in that the pH value lies in the physiological range from 7.2 to 7.4.
 3. Solution according to claim 1 or 2, characterized in that it contains such an amount of sodium bicarbonate that the hydrogen carbonate content of the finished dialysis fluid amounts to at least 20 mmol/ltr.
 4. Solution according to claim 3, characterized in that the hydrogen carbonate content is so great that the finished dialyzing fluid presents 25-40 mmol/ltr bicarbonate ions.
-
5. Solution according to any of claims 1-4, characterized in that the pH value has been adjusted by a physiologically compatible acid, in particular HCl.

6. Dialyzing fluid for blood purification, producible by mixing

- a) of the bicarbonate solution according to claims 1-5 and
- b) an acid solution containing such amounts of calcium ions and sodium chloride that after the mixing of the two solutions there is obtained a dialyzing fluid which contains physiological amounts of sodium ions and calcium ions as well as at least 20 mmol/ltr bicarbonate ions.

7. Closed two-chamber system for the production of a dialyzing fluid usable for CAPD which has a physiologically amount of sodium, calcium chloride and bicarbonate ions as well as of an osmotically active agent, in which the one chamber has an acid concentrated solution containing at least calcium ions and the other chamber has a basic second concentrated solution. presenting at least bicarbonate ions and the two solutions after removal of the chamber-separating means are miscible with one another with formation of the dialyzing fluid, characterized in that to the basic solution there is added such an amount of physiologically compatible acid that the pH value lies below 7.6.

8. Two-chamber system according to claim 7, characterized in that the two solutions are present in a mixing ratio of 3:1 to 1:3, in particular about 1:1.

EUROPEAN SEARCH REPORT

Relevant documents.

- | | |
|--|----------------------|
| EP - A1 - 0 086 553 (VELTMAN) | Re:
Claim(|
| Entire; see especially page 1, line 1 - page 2, line 30;
page 5, line 31 - page 7, line 5 | 1, 6 |
| EP - A1 - 0 022 922 (GAMBRO DIALYSATOREN GMBH & CO. KG.) | 1 , |
| Entire; see especially claim 1, line 17 - page 3, line 31 | |
| EP - A2 - 0 161 471 (FRESENIUS AG) | 7 |
| Entire; see especially Claim 1 | |
| EP - A2 - 0 277 868 (PIERRE FABRE MEDICAMENT) | Techn.
background |
| Entire; see especially page 2, lines 3-43;
page 3, lines 19-23 | |